

Е. В. Барташевич¹, Г. И. Макаров¹, О. С. Бородина¹,
А. Э. Масунов^{1,2}, И. Г. Овчинникова³,
Ю. А. Титова³, О. В. Федорова³

¹Южно-Уральский государственный университет (НИУ),
454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76,
bartashevichev@susu.ru,

²Университет центральной Флориды,
amasunov@ucf.edu,

³Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22,
fedorova@ios.uran.ru

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОНФОРМАЦИОННОМУ АНАЛИЗУ ПОДАНДОВ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ ЯМР И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ*

Ключевые слова: поданды, конформационный анализ, химические сдвиги
¹H ЯМР, молекулярная динамика, метадинамика.

Для выявления структурных особенностей молекулы (2S,4R)-4-гидроксипролинсодержащего поданда с полиэфирной цепью, содержащей 4 атома кислорода, предложен комбинированный подход генерирования и отбора конформационных состояний. В основе подхода лежат методы уравновешенной метадинамики [1] с обменом потенциалами [2], позволяющие генерировать множество возможных конформаций исследуемой молекулы, из которых направленно отбираются основные, наиболее вероятные конформеры. Для каждого конформера ключевой выборки вычислялись химические сдвиги атомов H (δ_{calc}), сравнивались с экспериментальными данными (δ_{exp}), и анализировалось влияние экранирующих и дезэкранирующих вкладов акцепторов водородных связей. Аналогичный подход ранее был реализован для конформационного анализа подандов с оксиэтиленовой цепью, содержащей 2 атома кислорода [3].

Результатом проведенного анализа явился набор найденных комбинаций геометрических факторов конформеров поданда, определяющих высокий коэффициент корреляции расчетных и экспериментальных значений химических сдвигов. Лучшее согласие достигается для конформеров с «изогнутой» формой полиэфирной цепочки, где реализуются следующие

условия: 1) торсионные углы H-N-C-C и $\text{N-C-C-N} < 30^\circ$ и присутствуют внутримолекулярные водородные связи O-Hh...Oh ; 2) угол $\text{N-C-C-N} > 150^\circ$ и есть внутримолекулярные водородные связи N-Ha...Nr или O-Hh...Nr ; при этом потенциальные акцепторы водородных связей «веток» не должны образовывать водородные связи с протонами полиэфирной цепи.

Таким образом, комбинированный подход к конформационному анализу молекулы поданда (2S,2'S,4R,4'R)-*N,N'*-{[этан-1,2-диилбис(окси-2,1-этандиилокси)]бис-(2,1-фенилен)}бис(4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида), содержащей 3 оксиэтиленовых звена, позволяет выявлять основные конформации, принимаемые молекулой поданда в растворе, что является важным шагом к пониманию причин и выявлению факторов, определяющих свойства подандов как хиральных индукторов.

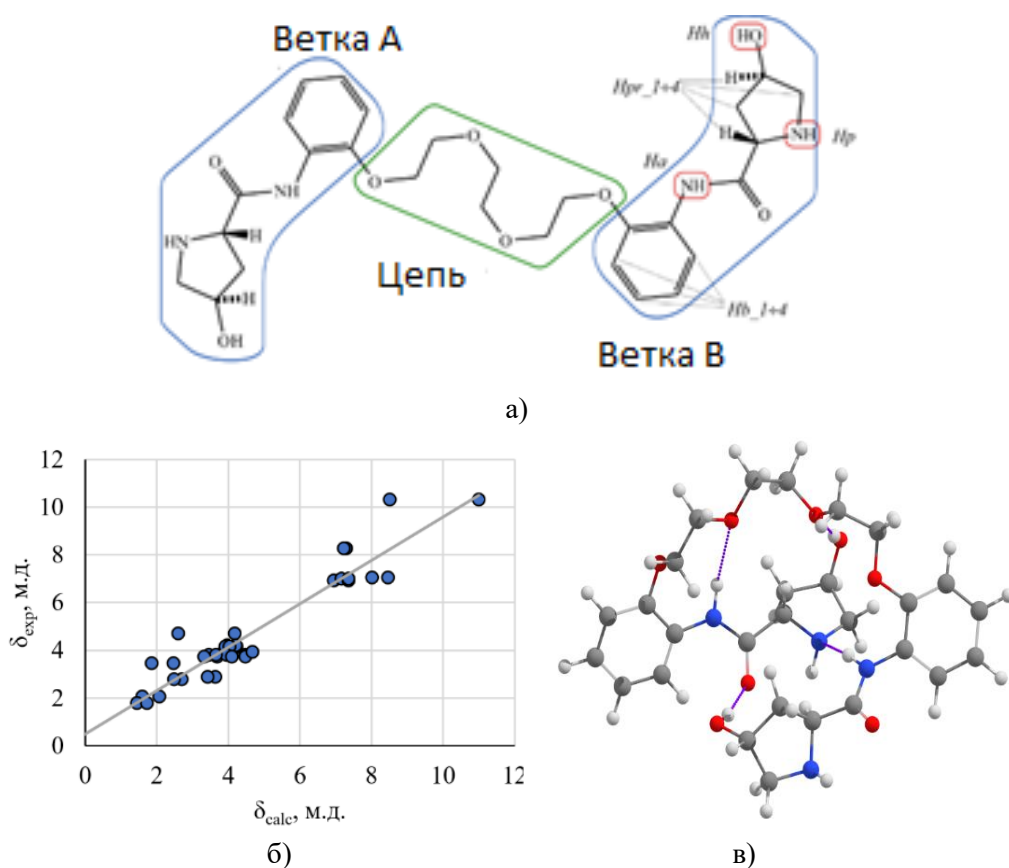


Рисунок 1. а) Основные структурные элементы поданда; б) взаимосвязь расчетных и экспериментальных химических сдвигов для конформера с химическими сдвигами протонов, наиболее близкими к экспериментальным значениям; в) структура этого конформера

Список литературы

1. Laio A., Gervasio F. L. // Rep. Prog. Phys. 2008. Vol. 71. P. 126601.
2. Domene C., Barbini P., Furini S. // J. Chem. Theory Comput. 2015. Vol. 11, № 4. P. 1896–1906.

3. Borodina O. S., Makarov G. I., Bartashevich E. V. et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2019. Vol, 55. № 8. P. 755–761.

** Работа выполнена в рамках тем государственного задания АААА-А19-119011790134-1 с использованием оборудования Центра коллективного пользования ИОС УрО РАН «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»), а также при частичной финансовой поддержке РФФИ № 18-53-00026_Бел_а.*

УДК 547.518+547.781.2

А. В. Басанцев, А. А. Данилин, П. П. Пурыгин

*Самарский национальный исследовательский университет
им. академика С. П. Королева (Самарский университет),
443086, Россия, г. Самара, ул. Московское шоссе, 34,
arsenal902009@rambler.ru*

СИНТЕЗ МОНО- И ДИАЛКИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА НА ОСНОВЕ (АДАМАНТИЛ-1)БРОММЕТИЛКЕТОНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИКОАГУЛЯЦИОННОЙ И АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ

Ключевые слова: имидазол, *N*-алкилирование, (адамантил-1)бромметилкетон, антикоагуляционная активность, антиагрегационная активность.

Различные методы получения *N*-моно- и *N,N*-диалкилированных производных имидазола представляют определенный интерес не только для органической химии, но и для фармакологии. Наличие адамантоилметильной группы в структуре азотистых пятичленных гетероциклов позволяет также рассматривать данные соединения в качестве потенциальных биологически активных веществ, обладающих выраженными противовирусными свойствами [1, 2].

N-моноалкилированные имидазолы широко используются не только в виде промежуточных синтонов для синтеза современных лекарственных препаратов, но и сами могут обладать выраженной биологической активностью, например противомикробной [3] и противоэпилептической [4]. Известно, что четвертичные соли имидазолия могут обладать антикоррозионной активностью [5], а также способны проявлять противоопухолевые свойства [6] из-за